Lane Medical Library

ÜBER

BLEIVERGIFTUNG.

HISTORISCHE STUDIEN ZUR ANATOMIE

UND

BEITRÄGE ZUR KENNTNISS DES STOFFWECHSELS.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 20. DEZEMBER 1892

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

RUDOLF GOETZE

AUS GLAUCHAU

(KGR. SACHSEN.)

OPPONENTEN:

HR. Dr. MAX SCHÖNBERG, PRAKT. ARZT,

„ CAND. MED. ERICH GLÜNDER,

„ CAND. MED. ADOLF SCHÖPP.

WÜRZBURG.

DRUCK DER STAHEL'SCHEN K. HOF-BUCHDRUCKEREI.

1892.

Schon zu einer Zeit, wo man in Bezug auf die inneren Krankheiten noch ganz in der alten Krasenlehre befangen war, wurde in dem Bleimetall die sichtbare und greifbare Ursache einer an Symptomen reichen Krankheit erkannt; und diese Kenntniss beförderte schon sehr frühzeitig das exacte Studium ihrer Einzelsymptome und die Erforschung ihres anatomischen Sitzes.

Obgleich *Citois*, ein Arzt in Poitou, in seiner Schrift: „de novo et populari apud Pictŏnes dolore colico bilioso diatriba", Poitiers 1616, an den von ihm beobachteten Kranken fast sämmtliche der uns auch jetzt bekannten Symptome der Bleivergiftung, nicht nur die der Bleikolik, bereits festgestellt hatte, so blieb ihm doch der ursächliche Zusammenhang der Erkrankung mit der Aufnahme von Bleipartikelchen völlig dunkel. Erst 40 Jahre später, im Jahre 1656, erkannte *Stockhausen*, ein Arzt in Goslar, dieses Metall als die Ursache einer bei den Bergleuten sehr häufigen Krankheit, von ganz den gleichen Symptomen wie die „Kolik von Poitou"; und er machte dies in der Schrift: „de lithargyri fumo noxio morbifico ejusdemque metallico frequentiori morbo vulgo dicto „die Hüttenkatze"" zu allererst bekannt Eine so bestimmte Thatsache wie die: dass der Bleidampf und Bleistaub von aussen in den Körper gelangt und hauptsächlich im Unterleib krankhafte Erscheinungen hervorruft, musste sofort dazu anregen zu lokalisieren: den Ort näher zu bestimmen. wo diese nun wirklich einmal nachgewiesene „materia peccans" nach dem Eindringen in den Organismus ihre schädlichen Wirk-

ungen entfalte; und mit diesen ersten Lokalisationsversuchen ist auch sogleich der Streit erwacht, ob das Darmrohr selbst oder die den Darm versorgenden Nervenapparate als „sedes morbi" anzusehen seien. Die gröberen Vorstellungen: dass das Blei „austrocknend auf die Schleimhaut des Darmes wirke und so Verstopfung, Unterdrückung der Secretionen, Zurückhaltung der Gase und Erbrechen hervorbringe" *(Stockhansen)* — oder dass das Blei „Entzündungen und Geschwüre auf der Darmschleimhaut verursache" *(Zeller, Desbois, Broussais)*, — diese ersten Vorstellungen wurden sehr schnell dadurch erschüttert, dass die Autopsien fast niemals solche Veränderungen erkennen liessen: so dass schon um die Mitte des 18. Jahrhunderts die meisten der Forscher, deren Vorstellungen noch am Darme haften geblieben waren, „die spasmodische Zusammenziehung" desselben als die Natur der Krankheit ansahen und den Sitz derselben in der muskulösen Darmwand suchten.

Andere Beobachter aber hatten die Bleivergiftung von vornherein als eine „Neuralgie" aufgefasst; und so haben schon im 18. Jahrhundert die beiden Anschauungen schroff sich gegenübergestanden, welche bis in die neuste Zeit immer aufs Neue wieder gegeneinander vertheidigt worden sind:

die eine, dass wesentlich die Muskelsubstanz;
die andere, dass wesentlich die Nervensubstanz von dem Gifte ergriffen sei.

Die Ausbildung der neuropathischen Lehre hatte zur Voraussetzung, dass der Begriff der „Kolik" seines essentiellen Characters entkleidet worden war, wonach bei derselben irgend ein wunderlicher „spiritus morbi" im Darme sein dunkles Wesen treibe. Diese Umwandlung des Begriffes „Kolik" war durch *Stockhausen*'s Entdeckung vorbereitet worden: denn dieselbe musste nothwendig auf die Möglichkeit eines mehrfachen Ursprungs der Unterleibskolik aufmerksam machen. Und in der That hat noch am Ende des 17. Jahrhunderts *Thomas Willis* gelehrt, dass die Kolikschmerzen nichts anderes seien als ein Krankheitssymptom, welches sehr verschiedene Ursachen haben könne. Er selbst fasste die durch Blei verursachte Kolik als Neuralgie auf und alle Forscher, welche seitdem den Sitz der Bleikrankheit im Nervensystem gesucht haben, stehen auf diesem Grunde.

Innerhalb des Nervensystems wurden nun aber von Anfang an wiederum verschiedene Lokalisationen der Krankheitsursache postuliert. Die Einen folgten dem Wiener Arzte *de Haën*, welcher 1771 in seiner ratio medendi, Tom. III, das Bauchgangliensystem als den Ausgangspunkt bezeichnete; die Anderen folgten *Astruc*, welcher 1751 in seiner Schrift „An morbo, colica Pictonum dicto, etc." — aus dem Grunde das Rückenmark für betroffen ansah, weil Stoss auf dasselbe ebenfalls Kolik hervorzurufen im Stande sei. Anhänger *de Haën*'s wurde vor allem *Schönlein* (Patholog. u. Therap. 1832, IV., S. 82); Anhänger *Astruc*'s wurden *Sauvages* und *Laennec*. Letzterer mit der Motivierung, dass die bei der Bleikrankheit beobachteten Gliederschmerzen unmöglich vom Bauchsympathicus abhängig sein können. Beide Ursprünge: Sympathicus des Unterleibs wie Rückenmark, liessen *Andral* und *Grisolle* zu (Rev. méd. II, 1824 und essai sur la colique de plomb, 1835). *Tanquerel des Planches* endlich stellte mit seinem berühmten Buche: „Traité sur les maladies de plomb", Paris 1837, die Lehre von der Bleikrankheit auf den festen Grund und Boden, auf dem sie noch heute steht [1]).

---

[1]) Die Angaben über die älteren Werke sind zum Theil entnommen

1. *Virchow*, Handbuch der speciell. Pathol. u. Ther., Intoxicationen *v. Falck*, 1855.
2. *Wunderlich*, Handbuch der speciell. Pathol. und Ther., Bd. VI, S. 1ff., 1856.
3. *Eulenburg u. Guttmann*, Pathol. des Sympathicus, Berlin 1873.

I. Theil.

Der principielle Unterschied zwischen jeder früheren Auffassung und derjenigen *Tanquerels* beruht darin, dass dieser Beobachter zum ersten Male die 4 Bleikrankheiten: Kolik, Arthralgie, Lähmung und Encephalopathie in ihrer relativen Unabhängigkeit von einander kennen gelehrt hat, während vor ihm die Kolik als die eigentliche Krankheit und sämmtliche anderen Symptome als nur von dem Ablaufe der Kolik abhängige Vorgänge angesehen worden waren. Je nach der Ausdrucksform der Bleivergiftung nahm *Tanquerel* einen verschiedenen Sitz des Giftes an: entweder im Bauchgangliensystem oder im Rückenmark oder im Grosshirn; so dass durch seine Auseinandersetzungen das gesammte Nervensystem als von dem Bleimetall angreifbar erschien. Diese Auffassung, gestützt auf ein Beobachtungsmaterial von ungefähr 1500 Kranken, wirkte epochemachend; und als *Romberg* 1840 sein Lehrbuch der Nervenkrankheiten herausgab, hatte die Lehre *Tanquerels* bereits überall Eingang gefunden. Welchen Weitblick dieser nun damit gezeigt hat, dass er die Bleikrankheit als eine Störung des Nervensystems κατ' ἐξοχήν hinstellte, wird am klarsten aus der abweisenden Kritik, welche die meisten neueren Arbeiten über Bleikrankheit an der noch heute von Einzelnen vertheidigten Theorie der „Muskelläsion" durch das Bleigift geübt haben.

Diese Theorie: dass vornehmlich die Muskelsubstanz betroffen sei und dass dadurch alle anderen Bleisymptome bedingt werden, ist eine Erweiterung der alten Ansicht, dass das Blei eine besondere Wirkung auf die glatte Muskulatur des Darms ausübe. *Henle* (Zeitschr. für rat. Medicin Bd. IV, 1846) ver-

allgemeinerte diese schon von *Stockhausen* und später von *Mérat* (Dissert. sur la colique metallique 1804) angenommene Wirkung dahin, dass die ganze glatte Muskulatur des Organismus, vor allem die des Gefässsystems, gereizt werde. Er folgerte kühnerweise: Contraction des Darmes — Kolik; Verengerung der Darm-Arterien, Ueberfüllung des Venensystemes, Druck auf die Nervenstämme — Arthralgie, Krämpfe, Anästhesie, Lähmung. *Traube* (ges. Schr. Bd. II S. 551) ergänzte dieses theoretische Gebäude dahin, dass die Eklampsia saturnina eine Folge von Urämie sei: im Einklang mit der Gefässcontraction des gesammten Körpers herbeigeführt durch die Verengerung der Nierengefässe. Diese Theorie schien, wenn auch indirect, eine Stütze zu erhalten durch die Arbeit *Gusserow*'s (*Virch.* Arch. Bd. XXI, 1861), in welcher dieser den Bleigehalt der einzelnen Organe an bleivergifteten Thieren feststellte. Er constatierte ein spurweises Auftreten von Blei im Centralnervensystem und ein Ueberwiegen in der quergestreiften Muskulatur. Darin nun eine Bestätigung der specifischen Muskelläsion überhaupt erblickend, vertheidigten weiterhin *Rosenstein* (*Virch.* Archiv Bd. XXXIX, 1867) und *Hitzig* (Studien über Bleivergiftung, Berlin 1868), dieselbe mit aller dialectischen Kunst. Während *Hitzig* noch die Einschränkung macht, dass die Encephalopathie von dieser Erklärung auszunehmen sei, weiss *Rosenstein* auch diese mit der Annahme einer Muskelläsion in Einklang zu setzen: durch die Hypothese einer Einwirkung des Giftes auf die Muskulatur der Hirnarterien. Er construiert: Verengerung derselben — Hirnanämie, Eklampsie, Amaurose, Delirien.

Diese sehr künstlich aufgebaute Theorie ist zuerst durch *Heubels* Monographie: „Zur Pathologie der Bleivergiftung", Berlin 1871, erschüttert worden, in welcher derselbe sehr ausführlich nachgewiesen hat, dass die aus der Nervensubstanz extrahierte Bleimenge relativ die aus der Muskelsubstanz zurückgewonnene übertrifft; und seitdem hat jede der Arbeiten von *Eulenburg*, *Remak*, *Westphal*, *Erb* u. a. die Anschauung belebt und gestärkt, dass die Bleiintoxikation eine Erkrankung wesentlich des Nervensystems sei. Merkwürdigerweise gerade nur in Bezug auf die Bleilähmung ist noch längere Zeit das primäre Ergriffensein der quergestreiften Muskulatur festgehalten worden; zuletzt von *Erich Harnack* (Arch. für experim. Pathol. u. Pharm. Bd. IX, 1878),

welcher in seiner sehr ausführlichen Arbeit die Einwirkung des essigsauren Bleiaethyls auf den thierischen Organismus studiert hat. Er schliesst die specifische Muskelwirkung aus seinen Beobachtungen an Fröschen, wonach bei diesen durch das Bleigift sowohl die reflectorischen als die willkürlichen Bewegungen stark beeinträchtigt wurden; während zugleich durch Reizung der Nervenstämme und des Rückenmarkes Zuckungen durchaus insoweit erzielt werden konnten, als die durch directe Reizung festgestellte Muskel-Ermüdungscurve es erwarten liess. Bestätigt findet *Harnack* seine Anschauung noch durch das besondere Aussehen der Muskeln nach dem Tode: „Der Muskel ist weder todtenstarr noch völlig erschlafft. Er ist eigenthümlich steif, halb contrahiert, blass und verfärbt." Bei Weitem überwiegen aber nach *Tanquerels* Vorgänge diejenigen Beobachtungen, welche die Angriffspunkte auch bei der Lähmuug im Nervensystem suchen; und zwar findet bei den Erklärungen der neueren Beobachter im Allgemeinen eine Verschiebung des locus morbi von der Peripherie nach den Centralorganen statt, indem immer neue Belege dafür vorgebracht werden, dass der von *Tanquerel* mehr nur intuitiv vermuthete centrale Angriff, durch die Thatsachen gerechtfertigt erscheint. Am meisten noch steht die so scharfe Localisation der typischen Radialislähmung der einheitlichen Auffassung entgegen, dass die Bleikrankheit nicht nur eine ausgesprochene Nervenkrankheit, sondern eine Krankheit der nervösen Centralorgane sei: denn diese räumlich so beschränkt und bestimmt auftretende Störung fordert die anatomische Untersuchung der betreffenden peripheren Theile immer aufs Neue wieder heraus; und die dabei gemachten Befunde an den peripheren Nerven und dem Muskelgewebe werden immer wieder dahin verwerthet, dass bei der Bleilähmung eine periphere Neuritis vorliege, wie *Leyden* dies noch vor Kurzem auf der Wiesbadener Naturforscherversammlung vertheidigt und wie es *Strümpell* in seinem Lehrbuch der Nervenkrankheiten (Ausg. 1884) als möglich offen gelassen hat.

Den Ausgangspunkt dieser Anschauung hat *Duchenne* gegeben. Er constatierte zuerst die degenerative Veränderung der peripheren Nerven und Muskeln bei Bleigelähmten, nachdem er in ihnen die Störung der electrischen Erregbarkeit entdeckt hatte[1]).

[1]) L'électralisation localisée, Paris 1855, S. 504—510.

Duchenne hat sich jedoch mit der Constatierung dieser unzweifelhaften Thatsachen begnügt; die Lehre von der peripheren Natur der Bleilähmung hingegen haben neuere Beobachter daraus weitergebildet. Ihre Beweise sind endgültig immer negativ. *Schultze* (Archiv f. Psych. Bd. XVI., 1885) meint, dass der centrale Ursprung der Bleilähmung nicht nothwendig erwiesen sei. Gerade die Schnelligkeit, mit der die Entartungsreaction eintrete, entspreche nicht dem Verhalten bei Erkrankungen der vorderen grauen Substanz des Rückenmarks, sondern einer peripheren Läsion der Nervenstämme; allerhöchstens bestehe „bisweilen einige Aehnlichkeit mit der subacuten Poliomyelitis." In den von ihm untersuchten Rückenmarken Bleikranker hat er „die vorderen Säulen intact, ohne Körnchenzellen, ohne corpora amylacea, ohne Axencylinderquellungen" gefunden. Nur im unteren Halstheil und der oberen Lendenanschwellung fand er „langgestreckte, dünnleibige, dreieckig geformte Ganglienzellen, wie sie öfters bei der chronischen Nephritis Erwachsener vorkommen." Ganz auf seiner Seite steht *Vierordt* (Arch. f. Psych. Bd. XVIII, 1887), der seine histologischen Untersuchungen mit *Schultze* zusammen gemacht hat. Er sieht die Rückenmarksbefunde kurzweg an als eine Folge von Schrumpfniere mit Hypertrophie des Herzens, welche bei allen den Bleikranken mit Rückenmarksbefunden vorhanden gewesen sei.

Schon früher im Jahre 1880 hatte *Zunker* (Zeitschr. f. klin. Medicin Bd. I) seine Meinung dahin zusammengefasst, dass die Bleilähmung, ursprünglich peripher, erst im Stadium der Generalisation speciell das Rückenmark ergreife. *Zunker* machte damit eine Koncession an die Vertheidiger der centralen Veränderungen, ohne von dem principiellen Standpunkt abzuweichen, dass es sich um primäre Prozesse in der Peripherie handele.

Es geht aus dieser kurzen Darstellung hervor, dass von den Anhängern der peripheren Hypothese nicht etwa rundweg geläugnet wird, dass Rückenmarksveränderungen überhaupt bei Bleiintoxicationen vorkommen; sondern sie behaupten nur, dass die centralen Befunde nicht ausreichen, um die Schädigungen des Centralnervensystemes als schon vorhanden zu erweisen, bevor die sicher constatierten Läsionen der peripheren Nerven sammt

der dazu gehörigen Muskelgruppen, speciell des n. radialis und der Extensoren des Vorderarmes, ihren Anfang nehmen. In der That sind die Fälle, in denen Zerstörungen im Centralnervensystem nachgewiesen wurden, immer nur solche gewesen, welche schon sehr weit vorgeschritten waren und in denen vor Allem schon allgemeine Kachexie mit Granularniere bestanden hat. Aber, wohl zu bemerken, hat man jüngere Erkrankungen von Bleilähmung deshalb selten anatomisch untersuchen können, weil die Bleivergiftung nur sehr langsam zum Tode führt.

Den Beobachtungen von *Schultze*, der nun sogar bei einem alten Bleivergifteten keine Rückenmarksveränderungen hat finden können, stehen die Angaben folgender Forscher gegenüber, welche auf Grund ihrer klinischen Beobachtungen bezw. Rückenmarksbefunde die centrale Natur der Bleilähmung vertreten. *Remak* beobachtete (Arch. f. Psych. Bd. VI 1876) in mehreren Fällen von generalisierter Bleilähmung ganz die gleichen Symptome wie bei einem Fall von spinaler Kinderlähmung: nämlich immer gerade die Lähmung der Zehen-Extensoren und der mm. peronei; und er ergänzt diese Thatsache durch den Hinweis, dass *Charcot* und *Joffroy*, falls sie bei Kinderlähmung die oberen Extremitäten betroffen fanden, auch eine besondere Vorliebe für die Extensoren, wie bei der Bleikrankheit, beobachtet haben. Insbesondere aber macht *Remak* auf die höchst beachtenswerthe Thatsache aufmerksam, dass öfters bei der generalisierten Bleilähmung anatomisch von verschiedenenen Nerven versorgte, physiologisch aber zusammenwirkende Muskeln betroffen seien und dass dies auf eine centrale Störung in den Vorderhörnern des Rückenmarks hinweise, wo man sich Ganglienzellengruppen vorzustellen habe, welche synergischen Muskelgruppen vorstehen. In den nächsten Jahren haben dann *v. Monakow*, *Oeller*, *Oppenheim* die anatomischen Belege für diese klinisch postulierte Veränderung in den grauen Vorderhörnern erbracht. *Monakow* hat 1880 (Arch. f. Psych. Bd. X) einen sehr weit vorgeschrittenen Fall von Bleivergiftung, welcher bis zu dem Bilde der progressiven Paralyse geführt hatte, untersucht. Im Rückenmark fand er: „Atrophie der Ganglienzellen der Vorderhörner des Cervicalmarkes, ferner sklerotische Inseln in der hinteren Kommissur und in den Hinterhörnern desselben.“ Dagegen fand er „die betroffenen Muskeln sehr ungleich atrophisch,

im n. radialis körnige Entartung des Nervenmarkes sowie Bindegewebswucherung." Er nennt diesen peripheren Befund im allgemeinen „wenig abnorm." *Monakow* entscheidet demgemäss die Frage: ob das primäre Leiden central oder peripher gesessen habe," entschieden dahin, dass es im Rückenmark begonnen habe, und zwar desshalb: „weil die relativ geringfügigen Veränderungen am n. radialis nicht ausreichten, die weitergehenden centralen Zerstörungen verursacht zu haben." — *Oppenheim* untersuchte 1885 (Arch. f. Psych. Bd. XVI) das Rückenmark eines durch Blei schwer Gelähmten. Er fand „Schwund und Schrumpfung der grauen Substanz, Zunahme und Verdichtung des Gliagewebes der Vorderhörner, ferner Erweiterung und Sklerosirung der Gefässwandungen." Er constatierte also eine ausgesprochene Poliomyelitis anterior chronica Diese neueren Untersuchungen bestätigen nur den Befund von *Vulpian*, welchen derselbe bereits 1879 in dem Buche „maladies du système nerveux" mittheilt und welcher damals das erste positive Resultat der Nachforschung über Degenerationen des Rückenmarkes bei Bleilähmung war: „ausgesprochene Poliomyelitis anterior mit colloider Degeneration und Atrophie einzelner Ganglienzellen, Kernwucherung und sklerotische Inseln in den vorderen Wurzeln der Cervicalanschwellung"[1]) Diese anatomischen Befunde bei Lähmung entsprechen den früher erhobenen anatomischen Veränderungen am Sympathicus bei Bleikolik. *Tanquerel* (a. a. O. S. 200) fand — allerdings unter 49 Sectionen nach Bleikolik nur einmal — beträchtliche Veränderungen der Ganglien.

> „Dieselben hatten in der Bauchhöhle ein doppeltes manchmal dreifaches Volumen erreicht, was wir durch Vergleichung mit den Ganglien zweier anderer Verstorbener berechneten. Diese Ganglien sahen innen und aussen graugelb aus, ohne aber merklich härter zu sein. Die Plexus liessen nichts besonderes bemerken. Die Ganglien der Brusthöhle und des Halses schienen verhältnissmässig nicht so gross als die des Abdomens geworden zu sein. Die übrigen Nervenganglien unterscheiden sich nicht von jenen der beiden übrigen Individuen, mit welchen wir die Vergleichung anstellten. Diese beträchtliche Entwickelung der Ganglien scheint für die Wirkung, keineswegs aber für die anatomische Ursache der während des Lebens auftretenden Phänomene gehalten werden zu müssen".

---

1) Maladies du système nerveux. Paris 1879. S. 158/159.

1872 beschrieben *Kussmaul* und *Maier*[1]) einen ähnlichen Befund: „Der Sympathicus zeigte mehrere Ganglien, namentlich das Ganglion coeliacum und cervicale supremum, induriert, die bindegewebigen Septa gewuchert und skerosiert".

Waren die mikroskopischen Befunde des Rückenmarks bei der Bleilähmung ziemlich bemerkenswerth, wenn sie auch nicht nothwendig immer mit derselben verknüpft erscheinen, so sind die Befunde des Sympathicus bei Bleikolik geradezu dürftig zu nennen. In beiden Richtungen aber sind diese Thatsachen der histologischen Untersuchung nicht sicher beweiskräftig. Sie haben auch keineswegs die Läsion der nervösen Centralorgane erst kennen gelehrt; sondern nur deshalb, weil die klinischen Krankheitserscheinungen dieselbe vermuthen liessen, hat man sich nachträglich die grösste Mühe gegeben, sie auch anatomisch festzustellen, was dann einige Male gelungen ist. —

Sehen wir nun zu, ob den Resultaten der Pathologen, welche sich der experimentell-physiologischen Methoden bedient haben, eine grössere Beweiskraft zugesprochen werden kann. *Heubel* hält den harten, gespannten, oft sehr grossen Bleipuls, der schon von *Tanquerel* beobachtet und von *Marey* 1863 graphisch dargestellt worden war, für unvereinbar mit der Annahme eines Krampfes der glatten Gefässmuskulatur und verwerthet dies gegen die Vorstellung einer directen Reizung derselben durch das Bleigift. Schon 1866 hatten die eigenthümlichen, sehr auffallenden Verhältnisse des Gefässsystems bei Bleivergiftung *Eulenburg* und *Landois* (Die Hemmungsneurosen, Wiener medicinische Wochenschrift) Anlass zu der Hypothese einer Reizung centraler Nervenapparate gegeben. Sie erklärten nämlich die Pulsverlangsamung aus der reflektorischen Erregung der herzhemmenden Fasern der nervi vagi vom Marke aus durch Sympathicus- u. zw. Splanchnicus-Reizung. 1875 zeichnete nun *Frank* (Dtsch. Arch. f. klin. Medicin Bd. XVI) den harten, gespannten und verlangsamten Puls in vielen Fällen von Bleikrankheit auf und fand als Typus der Bleipulscurve: „nahezu verticale Ascension, dagegen langhingezogene Descension, Abstumpfung des Gipfelwinkels; ferner stark ausgeprägte Elasticitätselevation, relativ kleine Rückstosselevation und Näherrücken der sekundären Ascension an den Scheitel der Kurve". *Frank* meint, dass die

[1]) Archiv. f. klin. Medicin. Bd. IX.

Muskulatur der Gefässwandungen sich in einem erhöhten Grade von Tonus befinde: derart, dass die Arterien sich während der Diastole des Herzens langsamer zusammenziehen; also im Sinne eines Uebergewichtes der dilatorischen Kräfte. Dies geschieht nach *Riegel*, der 1878 in derselben Zeitschrift die Beobachtungen von *Frank* bestätigt, von vasomotorischen Centralapparaten aus.

Damit in direktem Widerspruche stehen aber die Angaben von *Harnack*, der nach seiner eingehenden, oben schon erwähnten Arbeit durch Blutdruckversuche die „Unversehrtheit des vasomotorischen Centrums der Gefässnerven sowie des herzhemmenden Nervenapparates" — allerdings nur an Thieren — nachgewiesen zu haben glaubt. Nach seinen Beobachtungen entstehen die Erscheinungen am Gefässapparat nur erst sekundär durch Kontraction des Darmes, wodurch eine erhebliche Quantität Blut den übrigen Theilen des Gefässsystems zugeführt werde. Wenngleich *Harnack*, wie wir oben schon gesehen haben, eine eigenthümliche Einwirkung auf die quergestreifte Muskulatur annimmt, so erklärt er doch nach den obigen Versuchen aufs Bestimmteste die glatte Muskulatur für intact und entwickelt sonst eine weitgehende Beeinträchtigung des Nervensystems bei der Kolik und Encephalopathie. Da er beim Kaninchen die Darmcontraction durch Atropin verhindern konnte, sieht er sie als Folge der Reizung der Nervenplexus des Darmes an; da er ferner die, namentlich beim Hunde auftretenden, choreaartigen Zuckungen und Konvulsionen sowohl durch Chloroform als durch Rückenmarksdurchschneidung völlig aufheben konnte, schliesst er auf das Gehirn; und da die Zuckungen von denjenigen, welche bei Verletzung der Grosshirnhemisphären aufzutreten pflegen, verschieden waren, so hält er das Mittel- oder Kleinhirn für den Sitz der Läsion. Die Arthralgie sieht er wiederum nur als Folge der Muskelzustände an, wodurch die sensiblen Nervenendigungen alteriert werden. — *H. v. Wyss* konnte dann wieder im Gegensatze zu *Harnack* 1883[1]) an Fröschen nachweisen, dass die Muskeln des einen Beines, welches von der Wirkung des Giftes ausgeschlossen wurde, nicht besser auf Nervenreize reagirten wie die Muskeln des vergifteten Beines. Der Frosch

[1]) Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. XCII.

starb in Bewegungslosigkeit; ein bleivergifteter Hund ohne Kolik unter eklamptischen Konvulsionen. *Wyss* schliesst daraus, dass beide Thiere an einer Lähmung der Centralorgane zu Grunde gegangen seien und dass eine besondere Einwirkung auf die quergestreifte Muskulatur nicht anzunehmen sei. Damit in Uebereinstimmung ergab die Extraction des Bleis aus der Nervensubstanz, verglichen mit der aus der Muskulatur gewonnenen Bleimenge, ein relatives Ueberwiegen des Giftes in der Nervensubstanz wie bei *Heubel*. —

Nachdem wir also auch die Experimentalpathologen, trotz sorgfältiger Anwendung aller zu Gebote stehenden Hülfsmittel, zu keinem übereinstimmenden Resultate haben kommen sehen, bleibt noch übrig, von den Nervenklinikern und Electrotherapeuten Aufschluss zu erwarten. *Erb* hält es durch die genauere Bestätigung der schon von *Eulenburg* gekannten Thatsache der „Entartungsreaction" des bleigelähmten Muskels für ausgeschlossen, dass eine idiopathische Muskellähmung statthat. Obgleich die Erscheinungen der typischen Entartungsreaction nun aber ganz mit der Annahme einer peripheren Nervenläsion übereinstimmen würden, hält er dennoch eine solche als Ursache der Bleilähmung für unerwiesen.

In seinem Lehrbuch der Elektrotherapie (1886, S. 503) spricht *Erb* vielmehr kurzweg die Ansicht aus, dass ein negatives Resultat unserer mikroskopischen Untersuchungen der Centralorgane nichts besagen wolle. Es könne sich um Veränderungen handeln, zu deren Entdeckung unsere bisher üblichen Methoden nicht ausreichen[1]).

Die in diesem Ausspruche enthaltene Aufforderung, neue Methoden zur Erforschung des erkrankten Nervensystems anzuwenden, darf nicht ausser Acht gelassen werden.

---

[1]) Vergl. *Vulpian*, S. 34 dieser Arbeit.

II. Theil.

Wenn auch hier und da bei Bleikranken ein Symptomenkomplex aus lokal-anatomischen Befunden in den Nervenstämmen, Muskeln, Gefässen erklärt werden könnte, obgleich nicht erklärt werden muss; wenn auf der anderen Seite Störungen des Centralnervensystems anatomisch sichtbar oft nicht gemacht werden können, während die unmittelbare Gesammt-Anschauung des Krankheitsbildes zu der Annahme einer Läsion desselben förmlich hindrängt, — so erwächst daraus der Nervenpathologie die Aufgabe: nach neuen Methoden neue Thatsachen beizubringen, welche geeignet sind, die Erkrankung des Hirns und Rückenmarks zu widerlegen oder zu beweisen.

Im ersteren Falle würden dann alle die Angaben, welche über das Ergriffensein peripherer Nervenstämme, der Gliedermuskulatur, der glatten Muskulatur des Gefäss- und Drüsensystemes vorliegen, erneute principielle Bedeutung gewinnen; im anderen Falle würden alle in dieser letzten Hinsicht gefundenen Thatsachen als nebensächlich und erst abhängig erscheinen von den vorhergegangenen Störungen der vom Bleigifte ergriffenen nervösen Centralorgane. Um die innere Natur einer Krankheit zu bestimmen, muss man ja streng unterscheiden zwischen wesentlichen Bestandtheilen und deren Folgezuständen. Dass im Laufe der Bleikrankheit schliesslich alle möglichen Organe betroffen werden können: dass es im Verlaufe der Bleidyskrasie ausgebreitete Nerven- und Muskeldegenerationen, Hypertrophien des Herzens und Nephritiden giebt, braucht mit dem eigentlichen Wesen der Krankheit innerlich ebenso wenig zu schaffen zu haben, wie z. B. eine Lungen- oder Hirnembolie mit einer thrombosierenden Phlebitis oder Endo-

carditis von vornherein und an sich selbst etwas zu thun hat. Wer nun aber sämmtliche Anfallserscheinungen, welche Blei hervorruft: Kolik, Arthralgie, Extensorenlähmung, Albuminurie, Hemiplegie, Hemianopsie, Amaurose, Delirien, Manien, ja sogar progressive Paralyse — im klinischen Zusammenhang betrachtet, der muss, sofern er mit zufälligen, örtlich ganz von einander getrennten Angriffspunkten sich nicht genügen lassen will, sondern sofern er nach einem Orte sucht, von dem aus die Erscheinungen insgesammt erklärt werden können, auf die nervösen Centralapparate verwiesen werden.

Auf die Fragestellung, zu der wir nun also gelangt sind, welche Methoden nächst den anatomischen anzuwenden seien, um über den Zustand des Centralnervensystems bei Bleivergiftung — wie auch bei vielen anderen Hirn- und Rückenmarks-Krankheiten — Aufschluss zu erhalten, müssen wir bekennen, dass, um dasselbe direct anders als durch das Mikroscop anzugreifen, uns bereits genau präcisierte und anerkannte Methoden vorerst noch fehlen. Es muss aber als nächster Weg, Aufschluss über die feineren Lebensvorgänge des Nervensystems und deren Veränderung bei Krankheiten zu erlangen, unbedingt die vergleichende Analyse der Stoffwechselprodukte herangezogen und endlich die differentielle physikalisch-chemische Untersuchung der nervösen Substanz selbst ins Auge gefasst werden.

In wiefern dieser Weg Aufschlüsse verspricht, dies kann an dem Beispiel einer Krankheit deutlich gemacht werden, welche in dem gleichen Maasse, wie sie in unserer Zeit an Ausbreitung und Bedeutung gewinnt, auch immer eingehender behandelt werden wird. Es ist dies die merkwürdige Ernährungsstörung des Gehirnes, welche zur progressiven Paralyse führt. Alle nur irgend möglichen anatomischen Befunde zusammengenommen, würden uns dem ursprünglichen Verständniss dieser Krankheit durchaus um keinen einzigen Schritt näher bringen; aber durch Feststellung des Zusammenhanges der progressiven Paralyse mit vorhergegangener syphilitischer Infektion ist man neuerdings dem Verständniss näher gekommen. Gerade der Umstand ist sehr characteristisch, dass obgleich ein Zusammenhang mit der vorangegangenen Syphilis sich förmlich aufdrängt, dennoch beinahe nie specifisch-anatomische Veränder-

ungen gefunden worden sind, oder doch nur so geringe, dass sie als Reste abgelaufener Prozesse betrachtet werden müssen, nicht aber als direkte Krankheitsursache, wie dies erst auf der letzten Naturforscherversammlung zu Halle *Binswanger* wieder hervorgehoben hat [1]). Gerade dieses Fehlen ausreichender anatomischer Befunde ist aber geeignet, uns auf den richtigen Weg zu führen. Wer je einmal die plötzlich hereinbrechenden furchtbaren Anfälle und den vollständigen endlichen Verfall eines Paralytikers verglichen hat mit dem nur für den ganz erfahrenen Blick, auch mikroskopisch, als pathologisch erkennbaren Hirnbefund, der kann sich der Frage nicht erwehren, ob man nicht an ein ganz nur in der feinsten Molekular-Structur wirkendes Gift als Ursache dieser tötlichen Hirnkrankheit zu denken habe. Es ist bereits 1880 von *Strümpell* [2]) auf der Naturforscherversammlung zu Heidelberg die Ansicht aufgestellt worden, dass Gifte, welche bei der syphilitischen Durchseuchung des Köpers entstanden sind, die tabische Degeneration hervorrufen.

> „Das Auftreten der Tabes nach Syphilis ist keine vereinzelt vorkommende Erscheinung, sondern gehört hinein in die grosse Gruppe der nervösen Nachkrankheiten nach Infektionen der verschiedensten Art. Nach Diphtherie, Typhus, Dysenterie und zahlreichen ähnlichen Infektionen sehen wir Degenerationen bestimmter Gebiete des Nervensystemes auftreten, wobei es sich nicht um die primären, specifisch anatomischen Veränderungen, sondern um secundäre einfach degenerative Vorgänge handelt. Wahrscheinlich sind es chemische Gifte, die in kleinen Mengen, aber andauernd, in dem früher inficirt gewesenen Körper gebildet werden und durch ihre Einwirkung bestimmte Faserzüge des Nervensystemes allmählich zur Atrophie bringen".

Strümpell hat an derselben Stelle dieselbe Frage auch für die progressive Paralyse gestellt.

Da nun aber Tabes wie progressive Paralyse ebenso oft auch ohne jede syphilitische Infection entstehen, so tritt die Bedeutung der Kenntniss der besonderen Giftstoffe damit zurück und die Frage nach der besonderen Art der Ernährungsstörungen selbst, zu denen ebensowohl das syphilisische Virus wie ganz andere Schädlichkeiten den Anstoss geben können, in den Vordergrund.

---

1) s. a. Arch. f. Psych. Bd. XXIV. Heft 1, 1892, *Fürstner*.

2) a. Verhandl. d. X. internation. Kongr. f. inn. Medicin 1890, *Strümpell*.

Wir müssen bei der Erforschung dieses Zusammenhanges sicherlich chemisch und nicht morphologisch vorgehen; wir dürfen nicht fragen, wie die nervösen Gebilde verändert werden, sondern wie die Stoffe und ihr lebendiger Wechsel verändert werden, welche an dem organischen Leben der Nervensubstanz betheiligt sind.

Schultze macht in denselben Verhandlungen, wo *Strümpell* die Anschauung von der chemischen Ursache der Tabes entwickelt hat, darauf aufmerksam, dass vor Allem die Bleilähmungen in den nach aufgehobener Bleizufuhr fortschreitenden Fällen mit der syphilitischen Tabes und Paralyse zu vergleichen seien.

Es empfiehlt sich in der That, chemische Untersuchungen über die durch Intoxicationen und Infectionen hervorgerufenen Ernährungsstörungen der nervösen Substanz mit der Bleikrankheit zu beginnen. Nicht als ob hierbei die genaue Kenntniss der Ursache und deren Wirkungen irgend welchen Vortheil biete; nur hat man bei dem genauen langen Bekanntsein mit der Ursache und deren Wirkungen gerade hier schon seit Langem nach einem Verständniss des pathologischen Prozesses verlangt, wie die vielen Hypothesen beweisen.

Dass einige Forscher das Bleigift aus den Körperorganen zurückgewonnen haben, in denen es seine schädliche Wirkung geltend gemacht hatte, ist als verdienstliche Vorarbeit der zu weiterem Verständniss unumgänglich nothwendigen Stoffwechseluntersuchungen zu betrachten.

Seit den ersten chemischen Versuchen von Orfila und Devergie zu *Tanquerels* Zeiten[1]) haben Heubel 1870 (s. oben), *Troisier* und *Lagrange* 1874 (Centralblatt f. medic. Wissenschaften), *Victor Lehmann* 1882 (Zeitschr. f. physiol. Chemie), *Hilger* und *Ullrich* 1883 (Zeitschrift für Psychiatr.) durch die quantitative Darstellung des Bleies aus den verschiedenen Organen in Uebereinstimmung mit einander ein relatives Ueberwiegen des Giftes im Hirn und Rückenmark festgestellt. Die beiden Letzteren haben sogar verschiedene Hirntheile auf ihren

---

[1]) s. a. *Empis* et *Robinet*, Arch. générale de médecine, Septembre 1851.

verschiedenen Bleigehalt zu prüfen unternommen und den Hirnmantel als hauptsächlichen Sitz des Giftes bezeichnet.

Mit dieser Rückdarstellung der „materia peccans" fanden alle Forscher jedoch weiter Nichts als ein äusserliches und sichtbares Maass der Schädigung; während wir über die Art des Vergiftungsprozesses damit noch gar nichts wissen, sondern durch die Sichtbarmachung der Krankheitsursache nur erst recht begierig gemacht sind, bestimmtere Vorstellungen von der Wirkungsweise zu gewinnen, in der das Bleigift die normalen chemischen Lebensvorgänge in der Nervensubstanz und von da aus die des ganzen Körpers zum Schlechten beeinflusst.

Das direkteste und befriedigendste Verfahren wäre, wenn in pathologischen Fällen durch eine klare chemische Analyse der nervösen Substanz selbst der Entscheid über ihre abnorme Zusammensetzung gebracht werden könnte: entweder über quantitative von der Norm abweichende Mischungsverhältnisse der natürlichen Nervenstoffe oder aber über das Vorhandensein von fremden Stoffen.

So sehr nun aber auch, namentlich betreffs der Tabes-Paralyse, die Forderung sich aufdrängt, das Hirn- und Rückenmark, die graue wie die weisse Substanz gesondert, auf ihre feinere physikalisch-chemische Beschaffenheit zu prüfen, so ist doch die für ein solches Vorgehen nothwendige Vorbedingung noch gar nicht vorhanden: nämlich die sichere und genaue Kenntniss der chemischen Zusammensetzung des normalen Nervensystems.

Nachdem von *Vanquelin*, *Couerbe* [1]), *Fremy* [2]) die specifischen Gehirnstoffe im Allgemeinen, aber unter keinem specielleren Kriterium als unter dem des Eiweiss- und Fettcharakters untersucht worden waren, machten sich im Jahre 1852 zu gleicher Zeit *Walther* und *Hauff* und *E. v. Bibra* [3]) an die Aufgabe, den Wasser- und Fettgehalt der grauen und weissen Substanz zu bestimmen, und kamen unabhängig von einander zu demselben Resultate: dass die graue Substanz ärmer an Fett und reicher an Wasser sei als die weisse. *Wilhelm Müller*'s [4])

1) Annal. der Chem. u. Pharm. XIII.

2) Annal. der Chem. u. Pharm. XV.

3) Bd. Aufs. Annal. der Chem. u. Pharm. LXXXV.

4) Habilitationsschrift, Erlangen 1857. „Ueber die chemischen Bestandtheile des Gehirns.

Arbeit bringt betreffs der eigentlichen Hirnstoffe keine wesentliche Erweiterung unserer Kenntnisse und ist um vieles werthvoller in Hinsicht auf die genauere Untersuchung des Gehirns auf Extractivstoff und organische Säuren. — Derjenige, welcher die Hirnchemie zuerst auf exacten Boden stellte, war *Liebreich*[1]). Er wies 1865 in dem Körper, der ihm als die am unmittelbarsten ohne Zersetzung gewinnbare Substanz des Gehirnes erschien und den er deshalb „Protagon" nannte, Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und eine Ammoniakbase nach, welcher er den Namen „Neurin" gab. Die durch Erhitzen dieses, nach *Liebreichs* Verfahren gewonnenen, salzsauren Neurins mit Jodwasserstoffsäure von *Baeyer*[2]) erhaltene Verbindung wurde von diesem für analog erkannt der von *A. W. Hofmann*[3]), durch Behandlung von Trimethylamin mit Aethylenbromid erhaltenen Verbindung: dem Bromid des Trimethyl-oxäthyl-Ammoniumoxydhydrat. *Diaconow*[4]) hielt nun das Protagon für ein Gemenge des aus Fettsäuren, Glycerinphosphorsäure und Neurin bestehenden Körpers „Lecithin", welchen *Hoppe-Seyler*[5]) auch aus Eidotter dargestellt hatte und dessen Namen er nach dem Vorgange von *Gobley* deshalb dem griechischen Worte für Eidotter, λέκιθος, entnahm — für ein Gemenge dieses Lecithin und einer phosphorfreien stickstoffhaltigen Substanz: „Cerebrin" genannt. Diese Substanz wurde später von *Geoghegan*[6]) und *Parcus*[7]) bestimmter charakterisiert, wenn es auch nicht gelungen ist, eine einheitliche Elementaranalyse, geschweige denn die chemische Gliederung festzustellen. So ist bis jetzt noch unentschieden, ob im Gehirn eine chemische Verbindung von Lecithin und Cerebrin als Protagon besteht oder ob das isolierte Protagon nur ein mechanisches Gemenge jener beiden Stoffe vorstellt und diese auch im Gehirn nur getrennt nebeneinander existieren.

---

1) Annal. der Chem. u. Pharm. 134.

2) Annal. der Chem. u. Pharm. 140.

3) S. die Arbeit von *Baeyer*.

4) *Hoppe-Seylers* medic.-chem. Untersuch. 1867/68.

5) *Hoppe-Seylers* medic.-chem. Untersuch. 1866.

6) Zeitschr. für physiolog. Chemie V. 1879, „Ueber die Constitution des Cerebrin".

7) Journal für prakt. Chemie 32, 1881. „Neber einige neue Gehirnstoffe".

Dies sind alle unsere Kenntnisse von der Beschaffenheit der Gehirnsubstanz.

Wir müssen uns deshalb vor der Hand gezwungener Weise darauf beschränken: die Producte des Gesammtstoffwechsels zu untersuchen, und müssen versuchen, daraus Schlüsse auf den Stoffwechsel des Nervensystems und auf seine Abweichungen von der Norm zu ziehen.

In Anbetracht der mannichfaltigen neuralgischen, vornehmlich der arthritischen, Anfälle bei Bleiintoxication schien es besonders wünschenswerth, genaue Harnsäurebestimmungen zu machen. Seitdem *Garrod* die Beziehungen dieses Stoffwechselproductes zu der Gicht nachgewiesen und seitdem man sich gewöhnt hat, diese Krankheit als eine trophoneurotische Störung anzusehen, d. h. als eine Erkrankung bestimmter (trophischer) Nervengebiete, durch welche der Stoffwechsel der davon abhängigen Organe beeinträchtigt wird, liegt der Gedanke nahe, dass es sich bei der Bleiarthritis um eine ähnliche Stoffwechselveränderung handele.

Harnsäurebestimmungen konnten nur dann verwerthet werden, wenn zugleich die Menge des täglich ausgeschiedenen Harnstoffes und damit das Verhältniss der Harnsäure zur Harnstoffausscheidung bekannt war; ganz abgesehen davon, dass es an sich schon lehrreich war, die Eiweissverbrennung des Bleivergifteten zu messen. Bei dieser Harnstoffbestimmung fiel als Nebenresultat zugleich die Bestimmung der Chloride ab, wenn auch nur eine annähernd richtige. Die feineren Schwankungen der Chlorausscheidung zu kennen, hatte keinen Werth; aber im grossen Ganzen zu prüfen, in wie weit, vorbehaltlich der durch die Diät bedingten Schwankungen, der normal bestehende Parallelismus der Wasser- und Chlorausscheidung etwa gestört sei, musste das Gesammtbild vom Stoffwechsel der Kranken verdeutlichen. Endlich war die Phosphorsäurebestimmung von grosser Bedeutung, da durch neuere Arbeiten die Abhängigkeit der Phosphorsäureausscheidung von dem Zustande des Nervenstoffwechsels immer aufs Neue wahrscheinlich gemacht wird. Demgemäss ist schon seit Langem von manchen Forschern Gewicht auf die Schwankungen des Verhältnisses $P_2O_5 : N$ gelegt worden, so dass nicht unterlassen werden

konnte, diesem Verhältniss nachzugehen, um die gewonnenen Resultate mit den bekannten Angaben [1]) zu vergleichen.

Schwefelsäurebestimmungen wurden nicht gemacht. Die Schwefelsäureausscheidung im Harn hat weder eine so allgemeine Bedeutung wie die Stickstoffausscheidung, noch eine besondere Beziehung zum Nervenstoffwechsel wie die der Phosphorsäure; jedoch wäre es bei weiteren Untersuchungen immerhin wünschenswerth, der Vollständigkeit halber auch das Verhältniss $SO_3 : N$ [2]) zu kennen.

Die Bestimmungen wurden in dem chemischen Laboratorium der 2. medicinischen Klinik des Chariteekrankenhauses in Berlin an 6 Bleikranken vorgenommen.

Die Methoden, nach denen die einzelnen Bestimmungen gemacht wurden, waren folgende. Der Harnstoff wurde nach der *Liebig*'schen Titriermethode bestimmt; ohne vorhergehende Ausfällung des Chlor, aber mit nachfolgender Correktur, wie sie von *Liebig* selbst angegeben und von *Pflüger* verbessert worden ist. Diese Methode ist ausführlich beschrieben von *Hoppe-Seyler* [3]), und ich darf mich deshalb wohl der Aufgabe überhoben glauben, das Einzelne hier nochmals zu wiederholen. Nur den Umstand muss ich erwähnen, dass, da vielfach jodhaltige Harne zur Untersuchung kamen und da das Chlor nicht ausgefällt wurde, wodurch die Harne auch jodfrei gemacht worden wären, das entstandene Jodquecksilber in Rücksicht gezogen werden musste, welches zur Folge hatte, dass etwas mehr Quecksilber bei der Titriorung verbraucht wurde, als zur Fällung des Harnstoffes nothwendig war. Da die während des Tages genommene Menge JK bekannt war, so konnte, vorausgesetzt, dass diese tägliche Menge am andern Morgen gänzlich wieder ausgeschieden war, was den Erfahrungen entspricht, mittels des Molekulargewichtes, genau die Menge des Hg berechnet werden, welche für dieses Jod zur Bindung verbraucht wurde, und um welche die aus der verbrauchten Quecksilbermenge berechnete Harnstoffmenge vermindert werden musste. Diese gefundene und in Rechnung gezogene Differenz betrug so wenig, dass, selbst wenn dieselbe unberücksichtigt geblieben wäre, das Gesammtresultat sich nicht geändert haben würde. Der Exactheit und Einwandsfreiheit wegen wurde jedoch auch diese Correctur vorgenommen. Die Chloridbestimmungen sind nach dem *Liebig-Mohr*'schen Verfahren gemacht, wie es in *Hoppe-Seylers* Handbuch [4]) beschrieben ist. Diese Methode giebt nur Annäherungswerthe, dieselben stellten sich aber als für unsere Zwecke genügend heraus, umsomehr als der Fehler um

---

[1]) *W. Zülzer*, Virch. Arch., B. 66.
Strübing, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. 1877.
Edlefsen, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1881.

[2]) *Lépine*, Revue de méd. 1881, S. 911.
Zuelzer, Semiol. d. Harns, Berlin 1884, S. 104ff.
L. Luciani, Das Hungern, dtsch. v. *Fränkel*, 1890, S. 145.

[3]) Handb. d. physiolog.-chem. Analyse, 5. Aufl. 1883, S. 363ff.

[4]) a. a. O. S. 328.

so kleiner ausfällt, je grösser die gefundenen Kochsalzmengen im Harne sind Im Allgemeinen wird etwas zu viel gefunden werden. Die Phosphorsäurebestimmung wurde mit grosser Sorgfalt nach der allgemein als genau anerkannten Titriermethode mittels essigsauren Uranoxyd's gemacht. Ganz besondere Sorgfalt wurde der Harnsäurebestimmung zugewendet. Diese wurde früher nach der Methode von *Heintz* so vorgenommen, dass der Harn mit Salzsäure angesäuert stehen blieb, bis alle Harnsäure ausgefallen war. So haben *Ranke* und *Garrod*[1]) ihre Bestimmungen gemacht, deren Resultate heute noch im Ansehen sind. Und selbst in neueren Abhandlungen, wie der Dissertation von *Kussmanoff*[2]) ist dieser einfache Weg zur Harnsäurebestimmung eingeschlagen worden. Es hat sich nun aber herausgestellt, dass dabei nur ein Theil der im Harn enthaltenen Harnsäure ausfällt, der andere Theil aber gelöst und ausser Beobachtung bleibt Dieser Nachtheil wird vermieden durch die von *Salkowski*[3]) zuerst angegebene und dann von *E. Ludwig* weiter gebildete Methode, welche derselbe im Jahre 1881 in den Wiener akademischen Sitzungsberichten vorläufig mitgetheilt und 1884 in den Wiener medicin. Jahrbüchern eingehend geschildert hat. Darnach wird der Harn durch ammoniakalische Silberlösung und ammoniakalische Magnesiamischung, mit der Phosphorsäure zusammen, gefällt und der Niederschlag mit einer verdünnten Lösung von K_2S zerlegt. Es bildet sich hierbei unlösliches Schwefelsilber und lösliches harnsaures Kali. Dieses muss heiss filtrirt und das zu filtrirende Gemenge oft noch alkalisirt werden, damit die Lösung von harnsaurem Kali möglichst klar erhalten wird. Das Filtrat wird mit Salzsäure angesäuert und eingedampft, das sich dabei abscheidende Harnsäurepulver auf dem Filter gesammelt gewaschen getrocknet und nach Uebergiessen mit Schwefelkohlenstoff zur Lösung des etwa anhaftenden Schwefels nochmals getrocknet. Das Gewicht wird durch Abzug des vorher festgestellten Filtergewichts ermittelt. Dabei gelang es fast immer, ziemlich reine, durch Farbstoffe nicht braungefärbte Harnsäure zu erhalten. Nach den Angaben *Salkowski*'s war der bei der *Heintz*'schen Methode nicht zur Beobachtung kommende Theil der Harnsäure schwankend bis 0,07 gr auf 200 gr Harn, also bisweilen eben soviel als im Harn täglich überhaupt vorhanden zu sein pflegt, so dass man die Angaben der älteren Autoren über geringe Harnsäureausscheidung mit Vorsicht aufzunehmen hat. Auch die Methode nach *Fokker*[4]) ergab, wie *Cario*[5]) mittheilt, grosse Unterschiede gegen die nach *Heintz* gewonnenen Bestimmungen. Jedoch hat man von der Methode *Salkowski-Ludwig* die zuverlässigsten Resultate zu erwarten.

---

1) *H. Ranke*, Habilitationsschr., München 1858, „Ueber die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen".

Garrod, die Natur und die Behandlung der Gicht und der rheumat. Gicht. Uebersetzt von *Eisemann*, Würzburg 1861.

2) „Die Ausscheidung der Harnsäure bei absoluter Milchdiät". Dorpat 1885.

3) *Virchow*'s Archiv, Bd. 52, 1871, S. 58 und Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. V., 1872, S. 210.

4) *Pflüger*'s Archiv, B. X, S. 153.

5) „Ueber den Einfluss der Inanition und des Fiebers auf die Ausscheidung der Harnsäure", Göttingen 1888.

Die Versuchspersonen erhielten während der Untersuchungstage ganz gleichmässige, gemischte Kost mit wenig Fleisch, so dass mit gutem Rechte behauptet werden kann: dass die Ursachen für eine um Mehreres über und unter das Mittel 0,6 gr gesteigerte bezw. sinkende Harnsäureausscheidung[1]) und für eine unter 2,5 gr gelegene Phosphorsäureausscheidung nicht in der Nahrungsaufnahme gesucht werden können.

I. Ich beginne mit einem Falle, der den 32jährigen Schlosser R. B. betraf. Derselbe leidet schon seit 8 Jahren an Bleikrankheit, welche jedes Jahr exacerbiert, wobei er heftige Kolikschmerzen bekommt. Er ist der Phthisis incipiens verdächtig. Jetzt leidet Pat. wiederum seit 6 Wochen an einer heftigen Kolik. Die Harnuntersuchung wurde vom 29. Oktober bis 1. November 1889 vorgenommen; während derselben klagt Pat. über starke Schmerzen in der Brust, wohingegen Leib- und Kopfschmerzen nachgelassen haben.

Auffallend ist an dem Kranken die hohe Pulszahl von zwischen 100 und 120 Schlägen und die sehr grosse Harnmenge, welche zwischen 3000 und 7000 schwankt. Pathologische Bestandtheile hat der Harn währenddem nicht. Das Herz ist frei. Erst Mitte November tritt plötzlich eine Albuminurie ein, welche bis zur Entlassung am 2. XII. anhält. Zu dieser Zeit sind die übrigen Bleisymptome verschwunden, und eine Nephritis scheint sich als Folge der langen Einwirkung des Giftes zu entwickeln. Während der 5 Tage der Untersuchung wurden folgende Bestimmungen gemacht.

	Harnmenge	Spec. Gew.	Feste Bestandtheile (mit Hülfe des *Haeser*'schen Coefficienten)
29. X.	3300	1013	100
30. X.	3290	1011	84
31. X.	2700	1012	75
1. XI.	4520	1010	105
6. XI.	6750	1011	172

[1]) Die beträchtlichen Schwankungen um dieses Mittel sind bis jetzt völlig unerklärt, s. S. 23, Anm. 1 u. S. 31 Anm. 1.

	Harnstoff	Harnsäure	Stickstoff
29. X.	30.4	1.41	13.76
30. X.	35.8	1.00	17.06
31. X.	35.2	1.06	16.81
1. XI.	24.1	0.70	11.50
6. XI.	60.0	2.86	28.97

	Phosphorsäure	P_2O_5 : N	Chlor (als Chlornatrium berechnet)
29. X.	2.04	14.3	59
30. X.	2.10	12.3	40
31. X.	2.25	13.4	41
1. XI.	2.00	17.4	64
6. XI.	5.74	19.8	113

Kurze Characteristik des Befundes:

1. und 2. Harnstoff- und Harnsäure-Ausscheidung, entsprechend der sehr grossen Harnmenge, ziemlich gross [1]).

3. Phosphorsäure absolut nur am 5. Tage vermehrt; relativ zu N gering, niemals über die Norm gesteigert [2])

4. Chloride, auch relativ zur grossen Harnmenge, bedeutend vermehrt [3]). —

II. Es folgt ein einfacher Fall von frischer Bleikolik, welche W. Sch., einen jungen Maler von 19 Jahren, befallen hat. Er wurde am 20. I. 1890 aufgenommen und am 6. II. 1890 als völlig geheilt entlassen. Bereits vom September bis Oktober 1889 hat er einen Anfall von Kolik durchgemacht. Jetzt leidet er wieder an heftigen Leibschmerzen. Bemerkenswerth sind 2 nervöse Symptome: 1. Tremor und 2. sehr lebhafte, fast schleudernde Patellarreflexe. Der Harn wurde vom 21.—30. Januar untersucht. Die gefundenen Werthe sind folgende:

---

[1]) Bei der Diät der Kranken sind als normal angenommen 25 gr Harnstoff auf 1500 cbcm Harn und 0.2—1.0 gr Harnsäure als innerhalb d. Norm schwankend.

[2]) Der relative Werth der Phosphorsäure ist auf 100 N berechnet. Er beträgt normalerweise 17 bis 20 (13 : 25 = 100 : x).

[3]) Damit, dass mehr Kochsalz genossen wurde, ist die Frage nicht gelöst. Warum verlangt das Nervensystem nach Chlornatrium?

	Harnmenge	Spec. Gew.	Feste Bestandtheile
21./22.	1260	1018	53
22./23.	1420	1013	42
23./23.	1180	1018	50
24./25.	1150	1014	37
25./26.	1170	1019	52
26./27.	1080	1019	40
27./28.	1160	1019	51
28./29.	915	1019	40
29./30.	1210	1019	53

	Harnstoff	Harnsäure	Stickstoff
21./22.	36.1	0.75	17.09
22./23.	25.1	0.44	11.87
23./24.	26.9	0.33	12.66
22./25.	21.8	0.35	10.30
25./26.	23.4	0.40	11.01
26./27.	20.7	0.17	9.63
27./28.	26.6	0.23	12.49
28./29.	18.1	—	8.44
29./30.	24.2	0.39	11.45

	Phosphorsäure	P_2O_5 : N	Chlor (als Chlornatrium berechnet)
22.	2.11	12.3	14
23.	—	—	13
24.	2.06	16.0	21
25.	1.99	19 3	12
26.	1.97	12.5	16
27.	1.44	16.0	18
28.	1.29	10.3	22
29.	0.70	8.1	20
30.	1.03	9.0	29

Kurze Charakteristik des Befundes:

1. Die Harnstoffausscheidung ist im Anfall eine grosse und vermindert sich mit Nachlass der Kolik etwa zur Norm.

2. Die Harnsäureausscheidung ist im Beginne des Anfalles eine mittlere und vermindert sich mit der Harnstoffausscheidung.

3. Die Phosphorsäureausscheidung ist eine bemerkenswerth geringe, auch relativ zum Stickstoff; sie sinkt während der Reconvalescenz fortwährend.

4. Die Ausscheidung der Chloride ist im Allgemeinen etwas gross.

III. Als dritter Fall folgt die Untersuchung des 29jährigen Malers O. R., der schon seit 12 Jahren bleikrank ist. Bis 1884 hatte er alljährlich wiederkehrende Bleikolikanfälle. Seitdem sind sie verbunden mit Bleilähmung. Ferner leidet der Kranke an Tremor und Krampfanfällen in der Wadenmuskulatur Der Urin wurde vom 16. VI. 1890 bis 22. VI. 1890 untersucht. Der Tag, an dem fürchterliche Anfälle eintreten, ist der 13. VI. Sie dauern fast unverändert bis zum 18. VI., von wann an sie allmälig nachlassen.

Die gefundenen Zahlen sind folgende:

	Harnmenge	Spec. Gewicht	Feste Bestandtheile
16./17.	1450	1018	60
17./18.	1200	1014	39
18./19	1300	1016	48
19./20.	800	1017	32
20./21.	800	1017	32
21./22.	1400	1020	65
22./23.	1400	1018	61

	Harnstoff	Harnsäure	Stickstoff
16./17.	37.3	0.45	17.57
17./18.	24.4	0.52	11.60
18./19.	32.6	1.01	15.61
19./20.	17.8	0.41	8.46
20./21.	14.3	0.23	6.80
21./22.	26.1	0.52	12.40
22./23.	26.6	—	12.50

	Phosphorsäure	P_2O_5 : N	Chlor (als Chlornatrium berechnet)
16./17.	3.25	18.5	25
17./18.	1.53	13.2	16
18./19.	0.95	6.1	21
19./20.	0.69	8.2	13
20./21.	0.54	8.0	15
21./22.	1.14	9.1	32
22./23.	0.99	8.0	30

Kurze Charakteristik des Befundes:

1. Die Harnstoffausscheidung ist während des Anfalles erhöht.

2. Die Harnsäureausscheidung schwankt sehr, hält sich aber innerhalb der Grenzen von 0.2–1.0 gr.

3. Die Phosphorsäureausscheidung und ebenso das Verhältniss P_2O_5: N ist während des Anfalles bedeutend höher als später, etwa normal; in der Reconvalescenz sinken die Werthe ganz bedeutend unter die Norm.

4. Die Ausscheidung der Chloride schwankt im Allgemeinen parallel der Harnmenge und ist vermehrt. —

Der 4. und 5. Fall betrifft zwei Bleikranke, in deren Krankheit die arthritischen Schmerzen vorherrschend sind.

IV. G. Sch., ein 31jähriger Schriftsetzer, hat schon seit Langem viel an Rheumatismus und Gelenkschmerzen gelitten. 1889 bekam er einen Anfall von Bleikolik und Ostern 1890 einen ganz plötzlichen Gichtanfall in der grossen Zehe beider Füsse. Dann kamen Stiche beim Athmen, Kreuz- und Hüftgelenkschmerzen, bei grosser Steifheit aller Glieder, hinzu. Die Symptome schwanken und dauern an. Die Harnuntersuchung wurde am 31. VI. begonnen, nachdem die Krankheit schon 2 Monate gedauert hatte.

Die gefundenen Werthe sind folgende:

	Harnmenge	Spec. Gewicht	Feste Bestandtheile
31./1. VII.	2280	1013	69
1./2.	2400	1013	72
2./3.	3410	1012	95
3./4.	3250	1013	98
4./5.	2610	1014	85
5./6.	1280	1017	50
—	—	—	—
16./17.	2400	1011	61
17./18.	2000	1019	88
18./19.	2000	1017	79
19./20.	2400	1013	73
20./21.	2400	1014	88
21./22.	2400	1013	72
22./23.	2400	1013	72
24./25.	2600	1015	90
25./26.	2000	1016	—

	Harnstoff	Harnsäure	Stickstoff
31./1.	27.3	—	12.75
1./2.	33.4	0.57	15.83
2./3.	47.3	—	22.11
3./4.	38.4	—	17.96
4./5.	36.2	0.78	17.20
5./7	28.4	1.06	13.44
	—	—	—
16./16.	33.5	0.55	15.87
17./18.	31.5	0.98	15.04
18./19.	35.7	0.95	17.03
19./20.	27.2	0.61	12.94
20./21.	27.2	0.44	12.56
21./22.	28.2	0.74	13.46
22./23.	28.4	0.19	13.37
24./22.	35.5	0.80	16.86
25./26.	37.3	0.43	17.57

	Phosphorsäure	$P_2O_5 : N$	Chlor (als Chlornatrium berechnet)
31./1.	1.97	15.4	37
1./2.	2.23	14.0	36
2./3.	2.14	9.6	47
3./4.	2.44	13.6	56
4./5.	1.67	9.6	46
5./6.	1.78	13.2	20
	—	—	—
16./17.	2.44	15.3	14
17./18.	3.36	22.3	49
18./19.	3.05	17.9	44
19./20.	2.15	16.6	46
20./21.	2.52.	20.0	49
21./22.	2,40	17.8	37
22./23.	2.50	18.6	37
24./25.	3.02	17.9	48
25./26.	2.68	15.2	42

Kurze Charakteristik des Befundes:

1. Die Harnstoffausscheidung ist während der ganzen Dauer des Versuchs, entsprechend der gesteigerten Harnmenge vermehrt, in der ersten Untersuchungsperiode in höherem Maasse als später näher der Heilung.

2. Die Harnsäureausscheidung ist sehr unregelmässig und schwankt zwischen 0.2 und 1.0. Nach der Besserung zu ist sie im Durchschnitte, zugleich mit der Harnstoffausscheidung, etwas geringer. Von einer dauernden auffälligen Verminderung kann keine Rede sein.

3. Die Phosphorsäureausscheidung ist in der ersten Untersuchungsperiode etwas kleiner als in der der Heilung näher gelegenen und bewegt sich während der ersten Untersuchungszeit zwischen 1.7 und 2.3, während der zweiten zwischen 2.1 und 3.4.

Das Verhältniss $P_2O_5 : N$ hält sich in der ersten Untersuchungsperiode weit unter der Norm, in der 2. Untersuchungsperiode dicht unter der Norm.

4. Die Ausscheidung der Chloride ist, selbst in Rücksicht auf die namhafte Wasserausscheidung, hoch zu nennen.

V. Der 5. Kranke ist der 28jährige Maler H. Z., seit 1888 bleikrank. Niemals hat er Kolik gehabt, immer nur Gelenkschmerzen. Schon zweimal wurde er in Krankenhäusern längere Zeit behandelt und gebessert. Am 12. XI. 1889 wurden die Schmerzen wieder unerträglich. Seine hauptsächlichen Klagen beziehen sich auf schwere Beweglichkeit in den Beinen und Schmerzen in den Hüftgelenken. Im Gegensatz zu der Mehrzahl der Bleikranken mit Arthritis hat Pat. verdickte Gelenke und deutliches Knarren in denselben. Am 16. I. 1890 bekommt Patient einen heftigen Anfall von Gelenkschmerzen.

Die von da ab gemachten Untersuchungen ergaben folgende Werthe:

	Harnmenge	Spec. Gewicht	Feste Bestandtheile
17./18. I.	1330	1015	46
18./19.	1300	1013	39
19./20.	1140	1014	37
20./21.	1320	1015	46
31./1. II.	1210	1016	45
2./3.	2150	1014	70
3./4.	2480	1015	86
4./5.	1850	1015	64
5./6.	1400	1016	52

	Harnstoff	Harnsäure	Stickstoff
17./18.	22.1	0.77	10.05
18./19.	20.6	0.23	9.70
19./20.	17.2	0.16	8.07
20./21.	22.1	0.73	10.60
—	—	—	—
31./1.	20.3	—	9.48
2./3.	29.8	0.98	14.26
3./4.	33.6	0.50	15.87
4./5.	25.6	0.94	12.29
5./6.	28.0	0.61	13.35

	Phosphorsäure	$P_2O_5 : N$	Chlor (als Chlornatrium berechnet)
17./18.	0.82	8.2	22.
18./19.	0.87	9.0	14.
19./20.	1.23	15.2	17.
20./21.	1.43	13.4	20.
—	—	—	—
31./1.	1.72	18.1	18.
2./3.	2.88	20.2	21.
3./4.	2.12	13.4	42.
4./5.	1.68	13.6	34.
5./6.	1.73	13.0	21.

Kurze Charakteristik des Befundes:

1. Wir finden hier, dass der Harnstoff in der ersten Untersuchungsperiode etwas unter der Norm sich hält. Um diese Zeit war die Verdauung des Kranken gänzlich gestört, und er hatte fast täglich Erbrechen.

In der 2. Untersuchungsperiode zeigt sich eine geringe Steigerung über die Norm. Um diese Zeit war die Verdauung wieder im Gange, der arthritische Anfall war vorüber und der Kranke hatte seine gewöhnlichen Gliederschmerzen.

2. Die Harnsäureausscheidung ist unmittelbar nach dem Anfall, am 2. und 3. Untersuchungstag, trotz der Darreichung von Lithion eine auffallend geringe. Nach dem Anfalle hält sie sich an der oberen Grenze.

3. Die Phosphorsäureausscheidung und das Verhältniss $P_2 O_5 : N$ ist im Anfang der Beobachtung ganz erheblich herabgesetzt, was auf Kosten der Verdauungsstörung zu setzen ist. Späterhin hebt sich die absolute Ausscheidungsgrösse, sinkt aber bald wieder herab; das gleiche gilt von dem relativen Werth.

4. Die Ausscheidung der Chloride ist im Anfang herabgesetzt, in der zweiten Hälfte der Untersuchung jedoch gesteigert.

VI. Endlich schliesse ich noch zwei Bestimmungsreihen von einem 6. Kranken an, dessen genaue Krankengeschichte mir später leider nicht zugänglich war und von dem ich nur so viel sagen kann, dass er an chronischer Vergiftung litt, aber während

der Untersuchungstage ausgebreitete arthritische Schmerzanfälle überstand. Symptome einer Nephritis waren bei ihm nicht vorhanden.

Bei ihm wurden gefunden:

	Harnmenge	Spec. Gewicht	Feste Bestandtheile
29. X.	2500	1015	90
30. X.	2900	1015	90

	Harnstoff	Harnsäure	Stickstoff
29. X.	37.8	0.56	17.87
30 X.	37.5	0.94	17.86

	Phosphorsäure	$P_2O_5 : N$	Chlor (als Chlornatrium berechnet)
29. X.	4.07	22.8	47.
30. X.	6 57	36.7	45.

Kurze Charakteristik des Befundes:

1. Der Harnstoff ist, mit der erhöhten Wasserausscheidung, vermehrt.

2. Die Harnsäure hat den normalen Mittelwerth.

3. Die absolute wie relative Phosphorsäuremenge ist am 2. Untersuchungstage bedeutend erhöht.

4. Die Ausscheidung der Chloride ist, selbst im Verhältniss zur Harnmenge, erhöht.

III. Theil.

Aus diesen Untersuchungen ist zu ersehen, dass der Stoffwechsel im acuten Vergiftungsanfall sich durchaus von dem im chronischen Vergiftungszustand unterscheidet.

I. Die Wasserausscheidung — und mit ihr im allgemeinen die Ausscheidung der Chloride — ist im acuten Anfall der Bleivergiftung etwas vermindert, nach demselben vermehrt. Unabhängig davon tritt bei chronischer Bleivergiftung bisweilen eine auffallende Vermehrung der Harnmenge und Chloride ein, ohne dass weitere Symptome den Verdacht auf Schrumpfniere erwecken[1]).

II. Die Chloridausscheidung ist, auch relativ zur Wasserausscheidung vermehrt.

III. Die Stickstoffausscheidung ist während des acuten Anfalles gesteigert. Dies wiegt um so schwerer, als die Nahrungsaufnahme während desselben meistens gering ist.

Bei chronischer Vergiftung wird mit der vermehrten Harnmenge oft eine sehr grosse Menge Stickstoff ausgeschieden.

IV. Ob die Phosphorsäureausscheidung im acuten Anfall regelmässig gesteigert ist (trotz verminderter Nahrungszufuhr), ist durch die vorliegenden Zahlen endgültig nicht zu entscheiden[2]). Jedoch wird daraus klar: dass dieselbe in dem Erschöpfungszustand, welcher dem Anfalle folgt, zuweilen bis weit in die Reconvalescenz hinein,

---

[1]) Das specif. Gewicht war immer relativ hoch, niemals unter 1010.

Vergl. dazu *van Ackeren*, über Harnsäureausscheidung bei einigen Krankheiten, insbesonders bei Morbus Brightii, 1892.

[2]) Nur im Fall VI und im Fall I am letzten Untersuchungstage wurde eine abnorm hohe Phosphorsäuremenge ausgeschieden.

absolut und relativ beträchtlich absinkt. Auch in dem mehr gleichmässigen Zustand der chronischen Vergiftung ist sie im Ganzen dauernd niedrig.

IV. Die Harnsäureausscheidung ist im arthritischen Anfall sehr gering, auch im Kolikanfall hält sie sich an den unteren Grenzen der Norm und bleibt längere Zeit nach dem Anfall niedrig. Während der chronischen Vergiftung schwankt sie innerhalb der Grenzen des Normalen regellos auf und ab. Ihr Verhältniss zum Harnstoff ist nicht das des Parallelismus: beide Ausscheidungen gehen ebenso oft mit als gegen einander.

So summarisch diese vorläufigen Resultate auch sind, so beweist doch die Deutlichkeit derselben, wie nöthig es ist, den zahlreichen Stoffwechselbestimmungen, die über acute fieberhafte Krankheiten vorliegen, immer mehr auch solche bei chronischen Intoxicationen und Infectionen, und namentlich bei chronischen Nervenkrankheiten, anzuschliessen. Dieselben sind noch verhältnissmässig dürftig: über Bleiintoxication habe ich nirgends auch nur eine einzige chemische Bestimmung angetroffen[1]).

Soeben bemüht sich im Arch. f. Psychiatrie Bd. XXIV Heft 1 eine anatomische Arbeit[2]) wiederum um die Frage, ob die Bleilähmung central oder peripher entstehe. Die Resultate sprechen für das Erste eher als für das Zweite. Sie sind im Wesentlichen dieselben wie die *Vulpian*'s. Die schon oben[3]) angezogene Stelle aus dessen Werk mag hier noch wörtlich Platz finden, zumal da nach ihr schon *Vulpian*, im Anschluss an seine anatomischen Befunde, die gleiche Ueberlegung von der ana-

---

[1]) Nachträglich kommen mir einige Harnsäurebestimmungen zur Kenntniss: *Gaucher*, Centralbl. f. klin. Med. 1881, II., S. 567.

[2]) *Leopold Stieglitz*: „Experim. Untersuchung über Bleivergiftung mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen am Nervensystem".

[3]) Vergl. S. 9.

tomischen Unsichtbarkeit centraler pathologischer Veränderungen bei Bleiintoxication gemacht hat, wie sie neuerdings von *Erb* angestellt worden ist. *Vulpian* sagt:

„Chez un chien, j'ai constaté une myélite des plus nettes à la suite de l'intoxication saturnine. A la suite de l'ingestion stomacale chaque jour répétée, d'une notable quantité de carbonate de plomb, ce chien avait été paralysé: les membres postérieurs avaient été atteints en premier lien, puis les membres antérieurs s'étaient affaiblis à leur tour, et l'animal, devenu incapable de se dresser sur les membres, avait fini par succomber. L'examen microscopique de la moelle avait montré des lésions incontestables et très-considérables de myélite; dans un grand nombre de régions de la moelle, les cellules nerveuses étaient en voie de destruction; les fibres nerveuses étaient altérées, atrophiées; on apercevait un grand nombre de corps granuleux. Ce n'était peut-être par la myélite aiguë diffuse, mais tout au moins c'était de la myélite subaiguë. — On comprend l'intérêt de ces recherches pour la théorie des paralysies saturnines. Il y a, en effet, une difficulté extrême pour expliquer, en dehors d'une influence centrale, la remarquable distribution des paralysies saturnines. Du reste l'encéphalopathie saturnine pouvait faire présumer qu'il devait y avoir des lésions dans la moelle. D'autre part, on a observé, très-rarement il est vrai, des faits de paraplégie de cause saturnine. Il est à la rigueur possible que les lésions médullaires existent même sans qu'on puisse les constater bien nettement avec nos moyens d'investigation actuels; car, dans la plupart de ces cas, les lésions derivent être très légères, puisque la guérison des paralysies saturnines est très-fréquente lorsque ces lésions ne sont pas trop invétérées."

Wozu — frage ich nun — soll man, trotzdem auf diesem Wege seit etwa 15 Jahren die Angelegenheit nicht eigentlich weiter gebracht wurde, immer wieder sich anatomisch bemühen, zumal wenn durch negative anatomische Befunde die Abwesenheit eines pathologischen Prozesses im Centralnervensystem nicht evident gemacht werden kann? Man betrete nur rüstig den Weg der chemischen Untersuchung. —

Im Rahmen dieser Arbeit machen wir uns nun zum Schlusse noch klar: worin die Bedeutung des Verhältnisses P_2O_5: N im Harn sowie diejenige der intermediären Stoffwechselprodukte: Harnsäure, Kreatinin, Milchsäure u. s. w. für den Zustand des Centralnervensystems zu suchen ist.

W. Zuelzer beachtete die grossen Unterschiede des Verhältnisses P_2O_5: N in der chemischen Zusammensetzung der einzelnen Gewebe: er fand beim Muskelgewebe dieses Verhältniss durch-

schnittlich 12, beim Nervengewebe 44[1]). Er hat nun, im Anschluss an diese Bemerkung, je nach der Schwankung des Verhältnisses P_2O_5:N im Harn auf den überwiegenden Zerfall desjenigen Gewebes geschlossen, dessen physiologisch-chemischer Zusammensetzung das gefundene Verhältniss sich nähert. Diese Idee: mit Hülfe der relativen Stoffwerthe der verschiedenen Gewebe die Stoffwechsel der verschiedenen Organsysteme zu differenzieren — ist als ein fruchtbar zu machender Gedanke entschieden zu begrüssen; den glatten Folgerungen jedoch, welche *Zülzer* auf Grund seines klinischen Beobachtungsmateriales daran knüpft, wird man nach den oben mitgetheilten Versuchen nicht bedingungslos sich anschliessen können.

Zuelzer nimmt an, dass eine Verminderung des Verhältnisses P_2O_5: N unter etwa 15 eine Herabsetzung des Nervenstoffwechsels, eine Steigerung des Verhältnisses über etwa 20 eine Vermehrung desselben bedeute. Er kommt so an der Hand der bei den verschiedenartigsten Nervenkranken gefundenen Ausscheidungsgrössen zu dem Schema: dass bei Depressionszuständen die specifischen Produkte des Nervenstoffwechsels, Phosphorsäure und Glycerinphosphorsäure, beide durch ihren hohen relativen Werth zu N als solche gekennzeichnet, vermehrt, dass sie aber bei Excitationszuständen vermindert seien[2]).

Nach den oben mitgetheilten Untersuchungen an Bleikranken — Bleikranke wurden von *Zuelzer* nicht beobachtet — kann ich mit Bestimmtheit nur so viel sagen: dass mit auffallender Regelmässigkeit nach einem heftigen Anfalle lange Zeit hindurch — trotz längst wiederum gehobener Ernährung — eine dauernde Herabsetzung der Phosphorsäureausscheidung, absolut und relativ, statt hatte. Da nun die Unterscheidung *Zuelzer*'s zwischen: Excitation und Depression — zu allgemein und vieldeutig ist, als dass damit eine eindeutige Bestimmung pathologischer Vorgänge getroffen wäre, so kann ein principieller Gegensatz meiner Resultate zu den Aufstellungen *Zuelzer*'s gewiss nicht konstatiert werden. Dessen Schema scheint nur zu schnell und ohne Bedürfniss entworfen; und eine exacte Erörterung der Frage: ob der Grad des Nervenstoffwechsels im Harn durch das Verhältniss P_2O_5:N diagnosticiert werden könne, muss als weiterhin von Folgendem durchaus abhängig bezeichnet werden:

---

1) Untersuch. über die Semiologie des Harns, Berlin 1884, S. 47.

2) Semiol. d. Harns, S. 58.

1. von einer genauen Bestimmung des Phosphorsäuregehaltes der eingenommenen Nahrung und des abgeschiedenen Kothes;

2. von einer genauen Kenntniss des gesammten Darmdrüsen-, insbesondere des Leberstoffwechsels und zwar vornehmlich der Gallenabscheidung[1]); damit entschieden werde:

wie viel von dem Stickstoff und der Phosphorsäure des Kothes aus den Darmdrüsen, insbesondere der Leber, also aus dem Kreislauf, stammt, und wie viel aus der Nahrung.

Das Verhältniss P_2O_5:N würde aber, falls es wirklich die grosse Bedeutung für die Erkennung des Nervenstoffwechsels hätte, immer nur ein Maass für die quantitative Veränderung desselben abgeben. War die aus der Nervensubstanz extrahierte Bleimenge ein Maass für die äussere Schädlichkeit, welche gewirkt hat, so wäre der Werth von P_2O_5:N ein Maass für die dadurch hervorgebrachten inneren Gewebsvorgänge.

Dass solche Veränderungen des Nerven-Stoffwechsels in ihren Folgen über das Nervensystem hinausreichen werden, ist klar; es wäre wenigstens eine sehr grobe Vorstellung, dass das Blei, etwa in Verbindung mit Eiweiss als Bleialbuminat, im Nervensystem sich ablagere, dort allerlei krankhafte Störungen hervorrufe, und dass dieses gestörte Nervensystem den Stoffwechsel des Körpers nicht weiter alterieren werde. Bei Bleivergifteten finden nun sicherlich ganz ausgesprochene Gicht-Anfälle statt. Sowohl vor als nach *Garrod*'s Untersuchungen ist dies öfters berichtet worden[2]). Auf der *Gerhardt*'schen Klinik der Charité wurde in den Jahren 1886—1890 ausser dem oben erwähnten G. Sch. noch ein Bleivergifteter (F. H., 41 Jahre alt) behandelt, dessen Krankheit hauptsächlich in Gichtanfällen sich äusserte. Bei der Seltenheit, mit welcher bei uns in Deutsch-

---

[1]) s. *Edlefsen*, dtsch. Arch. f. klin. Med. B. XXIX, S. 440 ff.

[2]) *Platner*, de colica saturnina, Dissert. Leipzig 1812.

Pedell, Wahre Gicht und Nierenschrumpfung bei Bleiintoxication. Dtsch. medicin. Wochenschr. Nr. IX.

Duckworth, on lead-impregnation in relation of gout St. Barthol. Hospit. Reports XVII. 1881, S. 249.

Voigt, Gichtanfall in Folge längerer Einwirkung von Blei. Prager medic. Wochenschr. 1883, Nr. 47.

land eigentliche Gicht in Krankenhäusern beobachtet wird, ist es beachtenswert, dass von 11 Fällen Arthritis urica, welche in fünf Jahren auf der II. medicin. Klinik der Charité beobachtet worden sind, zwei auf Bleikrankheit beruht haben. *Frerichs* hat allerdings unter 122 Fällen von Bleiintoxicationen, über die er auf eine entsprechende Anfrage an *Duckworth*[1]) berichtet, keinen einzigen ächten Gichtfall beobachtet; auch jene zwei oben genannten Bleigichtischen wurden beobachtet unter der grossen Anzahl von ungefähr 150 Bleivergifteten. Aber eben schon ein einziger Fall unter vielen genügt zu dem Beweise: dass das lange im Körper wirkende Blei zu ebendenselben krankhaften Aeusserungen führen kann wie lange fortgesetzter übermässiger Fleischgenuss oder Alkoholmissbrauch. Immer wird Harnsäure in grösserer Menge gebildet als ausgeschieden.

Analog ist zu vermuthen, dass auch die „rheumatischen" Schmerzen auf derartigen übermässig oder falsch gebildeten Stoffen beruhen; ebenso wie die Neuralgien, welche so oft die Ankündigungen chronischer Leiden zu sein pflegen (Tabes, Diabetes). *Latham*[2]), ein englischer Arzt, welcher sich wie viele seiner Collegen mit diesen Fragen eingehend beschäftigt hat, hält die Milchsäure für den Stoff, welcher, im Uebermaass gebildet, dem „Rheumatismus" zu Grunde liegt. Sehr oft nun kommt es vor, dass Leute, welche viel mit Blei zu thun haben, immer nur einfach an neuralgischen („rheumatischen") Schmerzen unbestimmbarer Art leiden. Ich habe unter denjenigen Kranken, welche auf der *Gerhardt*'schen Klinik von 1886—1890 unter der Rubrik Polyarthritis rheumatica und Rheumatismus chronicus geführt worden sind, unter im ganzen 720 Kranken, mindestens 25 Bleikranke (von allen nur Bleiverdächtigen abgesehen) gezählt. Da hatte sich das Bleigift darauf beschränkt, nur durch leichtere im Körper herumziehende Schmerzen den gestörten Stoffwechsel anzudeuten.

Am anderen Ende der von den leichten zu den schweren Krankheitserscheinungen fortschreitenden Reihe steht der Fall, dass Jemand ohne etwa besonders lange und in besonders hohem Maasse von dem Gifte angegriffen zu sein, plötzlich von ausge-

---

[1]) s. S 36 unter 2).

[2]) Croonian lectures on some points in the pathology of Rheumatisme, Gout and Diabetes, Brit. Medic. Journ., April 1886.

breiteten Lähmungen befallen wird, welche dann aber auch, ebenso wie eine Kolik oder ein arthritischer Anfall, völlig wieder verschwinden Zwei derartige Kranke habe ich selbst gesehen. Den einen beobachtete ich in Würzburg. Derselbe hat jetzt schon seit Langem rechtsseitige Störungen der Augen- und Pupillenbewegung. Dies interessiert uns aber hier weniger und wird im *Erlenmeyer*'schen Centralblatt eingehend mitgetheilt werden. Derselbe Mann erlitt aber im Jahre 1882 ganz plötzlich eine Lähmung des ganzen rechten Armes, welche nach drei Monaten wieder völlig verschwand, so dass der rechte Arm jetzt keinerlei Beeinträchtigung seiner Function zeigt und wie immer zur Arbeit gebraucht wird. Vor wie nach diesem Zwischenfall hatte Patient alljährlich seine Kolik und Arthritis, welche Anfälle er sehr drastisch schildert: „Es zuckt durch alle Nerven und reisst mich zusammen. Da ist kein Glied am Körper, welches nicht schmerzt. Im Kopf werde ich schwindlig." Aber am rechten Arm ist niemals wieder auch nur die Spur einer Parese aufgetreten. — Die Geschichte des zweiten Kranken ist in den Berliner Charité-Annalen 1890 von Dr. *Hertel* ausführlich beschrieben worden. Ein 27jähriger Maler, Fr. L., welcher seit 5 Jahren wiederholt Bleikolik durchgemacht hat, bekommt während seines Krankenhaus-Aufenthaltes wegen Kolik ganz plötzlich einen ausgebreiteten Lähmungscomplex. Am 13. X. 1889 tritt unter tiefer Bewusstseinsstörung linksseitige Hemiplegie mit Hemianopsie, Facialis- und Hypoglossus Parese ein; am 18. X. waren sämmtliche Lähmungserscheinungen wieder verschwunden. Der Kranke ist nach diesem Zwischenfall an Kolik weiter behandelt und bald als geheilt entlassen worden. Am 29. X. machte ich die Analyse seines Urins und fand Harnstoff 16,24, Harnsäure 0,38, Chlornatrium 8,0 und Phosphoräusre 1,44. Also wiederum jene niedrige Phosphorausscheidung trotz guter Nahrungsaufnahme und ungestörter Verdauung. Niemand wird hier, wenigstens im zweiten Falle nicht, den centralen Sitz der Krankheitsursache in Frage ziehen. Aber solche akute Anfälle offenkundig centraler Bleilähmung, — welche häufiger vorkommen als gemeinhin angenommen wird, da solche Lähmungscomplexe sehr häufig nicht als Bleilähmung diagnosticiert werden — drängen dazu: auch in Fällen von isolierter Fingerextensoren-Lähmung, wo die Ursache ebenso wohl in der Peripherie als in den grauen Vordersäulen des Rückenmarkes

gesucht werden kann, auf den Centralapparat zu recurrieren, anstatt ohne ganz besonderen Grund an der Peripherie haften zu bleiben.

In Erwägung sämmtlicher in dieser Arbeit beleuchteter Thatsachen hat man den ganzen Ablauf eines durch Blei hervorgerufenen Vergiftungsprocesses sich folgendermaassen zu denken.

Das Bleigift beginnt seine pathologische Wirksamkeit immer vom Nervensystem aus. Alle anfallsartigen Krankheitserscheinungen: Kolik, Gliederschmerzen, Lähmungen, Krämpfe u. s. w. haben diesen nervösen Ursprung. Hirn, Rückenmark, wie auch periphere Nerven sind von dem Gifte angreifbar. Der ausschliesslich periphere oder ausschliesslich centrale Charakter namentlich der typischen Fingerextensoren-Lähmung kann nicht constatiert werden [1]). Die übrigen Körperorgane, also besonders der Darm, das Gefässsystem und die Gliedermuskulatur werden zunächst vom Nervensystem aus nur rein funktionell beeinflusst. Erst später in den fortgeschrittenen chronischen Zuständen der Bleivergiftung können endgültige anatomische Veränderungen, wie im Centralnervensystem so auch in den peripheren Nerven, Gliedermuskeln, grösseren Gefässen, Nieren u. s. w. auftreten.

Die Aufklärung der den acuten vorübergehenden Anfällen jeglicher Art zu Grunde liegenden Störungen des Nervensystems kann nur von einer immer tiefergehenden chemischen Analyse des Gesammtstoffwechsels und der Nervensubstanz selbst erwartet werden, wodurch eine Einsicht in den Nervenstoffwechsel ermöglicht würde. — Die äusseren Wirkungen (klinischen Symptome) des Bleigiftes sind der Grösse der äusseren Ursache nicht aequivalent, sondern sie entsprechen dem Grade der durch sie erzielten inneren Stoff-

---

1) Gegenüber der Hauptthatsache der functionellen Einheit des motorischen Nerven und seiner Kernzellen muss es zwar als principiell belanglos bezeichnet werden, welcher Teil dieser Einheit laediert ist, und der darüber so lang fortgesetzte Streit erscheint demgemäss ziemlich müssig. Aus der wichtigen Thatsache aber, dass die graue Nervenzellensubstanz viel gefässreicher ist als die weisse Nervenfasersubstanz (vergl. *Rieger*, medic. Electricitätslehre 1887, S. 59) ist der Schluss zu ziehen, dass die graue Kernsubstanz dem Bleigift eine viel bessere Angriffsfläche bietet. Demgemäss ist das Ergriffensein der Darmganglien-Plexus bei Kolik und der grauen Vorderhörner des Rückenmarkes bei isolierten Lähmungen von vornherein wahrscheinlicher.

wechselveränderungen. Ein und denselben Grad der Stoffwechselstörung vermögen aber bei verschiedenen Menschen ganz verschiedene Mengen des Giftes hervorzurufen. Es scheint nur paradox, ist es aber nicht, dass das Nervensystem mancher, durchaus nicht schwer bleikranker Maler, autopsiert und extrahiert, ein ebenso grosses Bleikorn ergeben würde wie das mancher an Bleikachexie Gestorbener.

Dass bei vielen Bleikranken nach längerer Dauer der nervösen Störungen, zu denen die sehr häufig gefundene Albuminurie gerechnet werden muss, Nephritis chronica sich ausbildet, kann noch weniger Wunder nehmen, als dass viele Alkoholisten endlich an Nephritis zu Grunde gehen. Wir haben gesehen, welch' enorme Wassermengen der chronisch Bleikranke unter Umständen durch die Nieren abscheidet, und müssen dazu bedenken, dass auch das auszuscheidende Blei selbst im Allgemeinen den Weg durch die Nieren zu nehmen hat.

So können hier die beiden von *Gaffky*[1]) aufgestellten Sätze als richtig nur wiederholt werden: 1. Es giebt Fälle von Bleikolik, in deren Verlauf man eine, zu ihr[2]) sehr wahrscheinlich in ursächlicher Beziehung stehende Albuminurie beobachtet hat; — 2. die chronische Bleivergiftung ist ein prädisponierendes ätiologisches Moment für Nierenaffection. Wir können jetzt hinzufügen: das Erste ist ein primäres centrales Nervensymptom, das Zweite ist nur erst eine sekundäre Folgekrankheit. Ebenso recht hat *Alex. Westphal*[3]), wenn er meint: dass auf Grund der von ihm gemachten Beobachtungen urämische Hirnzustände (in Folge von secundärer Nephritis) sicher vorkommen, wenn auch die direkt von den Centralorganen ausgehenden nervösen Zustände sicher bei Weitem die häufigeren seien.

Bei Krankheiten, welche von vornherein als reine Stoffwechselkrankheiten imponieren: bei Leukämie, Chlorose, Diabetes und bei acuten fieberhaften Krankheiten — hat man vielfach die intermediären Stoffwechselprodukte besonders die Harnsäure bestimmt (*Lehmann*, *Bence*, *Jones*, *Ranke*[4]), *Bartels*[5]). Auch den Einfluss der verschiedenen Diäten und Arzneimittel auf die

---

[1]) Dissert. Berlin 1873, Ueber den ursächl. Zusammenhang zwischen chron. Bleiintoxication und Nierenaffectionen. S. 29.

[2]) Zwar nicht zur Kolik direct, aber zur Bleikrankheit.

[3]) Dissert. Berlin 1888, Ueber Encephalopathia saturnina. S. 62.

[4]) a. a. O. S.

[5]) Dtsch. Arch. f. klin. Med., B. I, 1866, Unters. üb. d. Ursachen gesteigerter Harnsäureabscheidung.

Ausscheidung der Harnsäure hat man studiert *(Ranke, Cook*[1]) *Kussmanoff)*[2]). Bei chronischen Nervenkrankheiten hat man dem Verhalten dieser Säure und ähnlicher Stoffwechselprodukte noch wenig nachgespürt.

Bis jetzt hat betreffs der Stoffwechselstörungen immer die Betrachtung vorgeherrscht, dass ein bestimmtes vegetatives Organ gestört sei, und dass von da aus die chemische Oekonomie des Körpers in Unordnung gerathen sei. Jetzt muss mehr die andere Möglichkeit beachtet werden, dass die vegetativen Organe vollkommen gesund sind und an sich leistungsfähig wären, dass aber der zusammenfassende und regulierende Einfluss des Nervensystemes in Folge einer Veränderung seines Stoffwechsels durch Giftstoffe gestört ist, und dass von diesem Centrum aus der Chemismus des Körpers geschädigt wird. Mit einer anderen Vorstellung wird man kaum der schwierigen Aufgabe beikommen: Pathogenesen wie die der Bleivergiftung — vor Allem aber auch die der progressiven Paralyse — zu erkennen.

---

[1]) Experiments of the action of drugs on the excretion of urea and uric acid., Brit. medic. Journ. 1883.

[2]) a. a. O, S. 21 Anm. 2.

Thesen.

I. Zwar nicht die typische Lähmung der Finger-Extensoren, aber die Gesammtbetrachtung aller Bleisymptome lehrt den centralen Ursprung der Bleikrankheit.

II. Diabetes mellitus ist keine „Krankheit", sondern nur das herrschende Symptom einer noch nicht genügend bekannten Störung des Gesammtstoffwechsels.

III. Es ist falsch, die Hysterie in manchen Fällen als eine directe Folge von Krankheiten des Geschlechtsapparates aufzufassen; und demgemäss ist ohne besondere Indication von Seiten des Geschlechtsapparates ein operativer Eingriff unstatthaft; es sei denn, dass man der „Suggestionstherapie" solche Mittel zugestehen will.

Lebenslauf.

Verfasser, *Rudolf Emil Fritz Goetze*, ist im Jahre 1863 am 23. September in Glauchau, Kgr. Sachsen, als Sohn des Webereibesitzers und Kaufmanns *Emil Goetze* geboren, lutherisch erzogen und verliess im Jahre 1883 das Kgl. Gymnasium zu Dresden-N. mit dem Zeugniss der Reife. Nach der Ableistung der ersten Hälfte seiner militärischen Dienstpflicht in Leipzig beim 107. Infanterie-Regiment, studirte er Philosophie, Naturwissenschaften und Medicin auf den Universitäten Leipzig, Würzburg, Berlin. Als seinen Lehrern ist er — ausser anderen — zu besonderem Danke verpflichtet den Herren Professoren und Docenten: *von Kölliker*, *von Sachs*; *His*, *Ludwig*, *Gaule*, *Leuckart*; *Virchow*, *Gerhardt*, *Gusserow*, *Küster*; *Christiani*, *Dilthey*, *von Stein* (†). Im Sommer 1890 wurde er in Berlin als Arzt approbiert, bestand das Examen rigorosum und diente darauf bis April 1891 als Unterarzt im

Kgl. Sächs. Leibgrenadier-Regiment zu Dresden. Seitdem widmete er sich in Würzburg dem besonderen Studium der Nerven- und Geisteskrankheiten. —

Für die gütige Ueberlassung des Materials zur vorliegenden Dissertation sei Herrn Geh.-R. *Gerhardt*, für die bereitwillige Anleitung zu den der Arbeit zu Grunde liegenden chemischen Untersuchungen sei Herrn Dr. *van Ackerer* der schuldigste Dank ausgesprochen.